

만성신부전증에서 진단된 일측 신동맥 협착 및 반대측 신장의 국소분절사구체경화증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실²

홍성진¹ · 김동기¹ · 구철룡¹ · 이한성¹ · 최규현¹ · 이호영¹ · 한대석¹ · 정현주² · 김범석¹

A Case of Unilateral Renal Artery Stenosis with Contra-Lateral Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Chronic Kidney Disease Patient

Sung Jin Hong, M.D.¹, Dong Ki Kim, M.D.¹, Cheol Ryong Ku, M.D.¹
Han Sung Lee, M.D.¹, Kyu Hun Choi, M.D.¹, Ho Yung Lee, M.D.¹
Dae Suk Han, M.D.¹, Hyeon Joo Jeong, M.D.² and Beom Seok Kim, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹ and Pathology², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We report a case of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) with chronic renal failure in a patient with unilateral renal artery stenosis. A 38-year-old woman presented with malignant hypertension, massive proteinuria and renal insufficiency. MR angiography showed proximal stenosis of the right renal artery and biopsy of the left kidney revealed focal segmental glomerulosclerosis. The patient responded favorably to the angiotensin II receptor antagonist, as the blood pressure and urinary protein decreased. This case showed that FSGS is a pathophysiologic mechanism of renal injury in uncontrolled renovascular hypertension.

Key Words : Focal glomerulosclerosis, Malignant hypertension, Renal insufficiency, Renal artery obstruction

서 론

대부분의 고혈압성 신장병증 (hypertensive nephropathy)에서 24시간 동안 2 g미만의 단백뇨가 동반되는 것은 알려진 사실이나 신혈관 고혈압 (renovascular hypertension)이 있는 환자에서 신증후군 범위의 단백뇨가 동반되는 예는 흔하지 않다. 또한 신동맥 협착이 있는 환자에서 국소분절사구체경화증 (focal segmental glomerulosclerosis)이 보고된 예가 있었으나, 현재까지 보고된 증례 중 신장기능의 이상소견을 동반한 증례는 없어 치료하지 않은 경우의 예후

를 알기 어려웠다¹⁻⁴⁾.

이에 저자 등은 악성고혈압, 일측 신동맥 협착, 신증후군 범위의 단백뇨 및 신부전 소견을 보인 환자의 협착 병변 반대쪽 신장에서 시행한 조직검사 결과 국소분절사구체경화증으로 진단된 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 여자, 38세

주 소 : 오심 및 두통

현병력 : 1주일 전부터 하루에 2-3차례의 두통과 식욕부진, 오심을 주소로 응급실로 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음

진찰소견 : 내원 당시 측정된 혈압은 210/135 mmHg, 맥

접수 : 2006년 12월 6일, 승인 : 2007년 2월 26일
책임저자 : 김범석 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)2228-1969, Fax : 02)393-6884
E-mail : docbsk@yumc.yonsei.ac.kr

박수는 분당 112회였으며, 만성병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 결막은 비교적 창백하였으며, 망막검사에서 시신경이나 황반의 부종 소견은 보이지 않았다. 흉부청진상 호흡음과 심음은 정상이었으며, 복부 진찰 상 압통, 반발통은 없었으며 복부 청진 시 잡음은 들리지 않았고 간이나 비장은 만져지지 않았다. 양쪽 하지에 부종소견은 관찰되지 않았으며, 신경학적 검사 상 특이사항은 없었다.

검사소견 : 일반 혈액 검사 결과 백혈구 7470 /uL, 혈색소 8.8 g/dL, 혈소판 199,000/uL이었다. 혈청 생화학 검사 결과 Na/K/Cl/tCO₂ 142/5.3/107/22, BUN/Cr 37.9/3.7 mg/dL, 단백질 6.2 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, aspartate aminotransferase (AST) 17 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 20 IU/L였다.

혈장 레닌활성도 7.57 ng/ml/hour (정상범위 0.15-2.23 ng/ml/hour), 알도스테론 383.2 pg/mL (정상범위 29.4-161.5 pg/mL)로 증가된 소견 보였으며, 혈청 및 소변에서 시행한 카테콜아민 (catecholamine)은 정상범위였다.

소변 검사에서는 단백뇨 3+, 혈뇨 3+ (적혈구 다수)이었으며, 24시간 소변 검사 결과 단백 4144 mg/day, 알부민 3,584 mg/day, 사구체여과율은 22.35 mL/min이었다.

흉부 방사선 사진 상에서 폐부종 소견은 없었으나, 심흉곽 비가 0.6으로 경도의 심비대 소견이 있었으며, 심전도 검사 상에서 좌심실 비대 소견이 있었다.

신장 초음파 검사에서 오른쪽 신장 7.8 cm, 왼쪽 신장 10.2 cm으로 오른쪽 신장 크기가 감소된 소견 및 오른쪽 신장에 증가된 에코 음영 소견을 보였으며, 이차성 고혈압 원인 규명 위해 신장, 부신 자기공명영상 및 신동맥 혈관 조영 자기공명영상 촬영을 시행하였다. 자기공명영상에서 부신에 종괴 소견은 보이지 않았으나, 신동맥 혈관 조영 자기공명영상에서 오른쪽 신동맥 기시부에서 58%의 협착 소견을 보였다 (Fig. 1).

환자는 내원 1주일 후 다시 시행한 24시간 소변 검사에서 단백 6,152 mg/day로 단백뇨가 증가하여, 사구체신염 감별을 위하여 협착 병변이 있는 반대측, 왼쪽 신장에서 조직 검사를 시행하였다. 광학 현미경 관찰 상 5개의 사구체가 포함되었으며 3개의 사구체에서 분절성 경화증을 보였고 이 중에서 하나는 유리화를 보였다. 1개의 사구체에서는 혈관내피세포의 증식과 상피세포가 두드러져서 분절성 경화증의 세포변이형을 보였고, 나머지 1개의 사구체에서는 정상을 보였으나 허혈성 변화를 보였다. 사구체 기저막은 이중 윤곽 (double contour)을 보이며 두꺼워져 있었다. 간질은 확장되어 보였

고, 중증도의 섬유화와 단일핵세포 침윤이 있었고, 사구체막하 간질 (subcapsular interstitium)에는 거품세포 (foamy cell)가 모여 있었다. 신피질 수질 경계 (corticomedullary junction)의 동맥에서 혈관염 (vasculitis)의 소견은 관찰되지 않았다 (Fig. 2).

전자현미경으로는 하나의 사구체를 관찰하였으며, 사구체 기저막이 얇아져 있었고, 족세포 (podocyte)는 족돌기 (foot process)의 융합 (effacement)을 보였다 (Fig. 3).

형광현미경 소견에서 말초 모세 혈관벽 (peripheral capillary wall)을 따라서 C3가 과립모양으로, 섬유소원 (fibrinogen)이 선형모양으로 양성반응을 보였으며, 사구체간질 (mesangium)에서 IgM과 C3가 과립모양으로 양성반응을 나타내었다 (Fig. 4).

치료 및 경과 : 환자는 valsartan 80 mg qd, torasemide 2.5 mg qd, carvedilol 25 mg bid의 약물 치료로 수축기 혈압 130-140 mmHg, 이완기 혈압 70-80 mmHg, 크레아티닌 3.5 mg/dL, 하루 소변량 1500-2000 cc로 유지되어 퇴원하였다. 퇴원 1개월째 크레아티닌 3.3 mg/dL, 3개월째 3.6

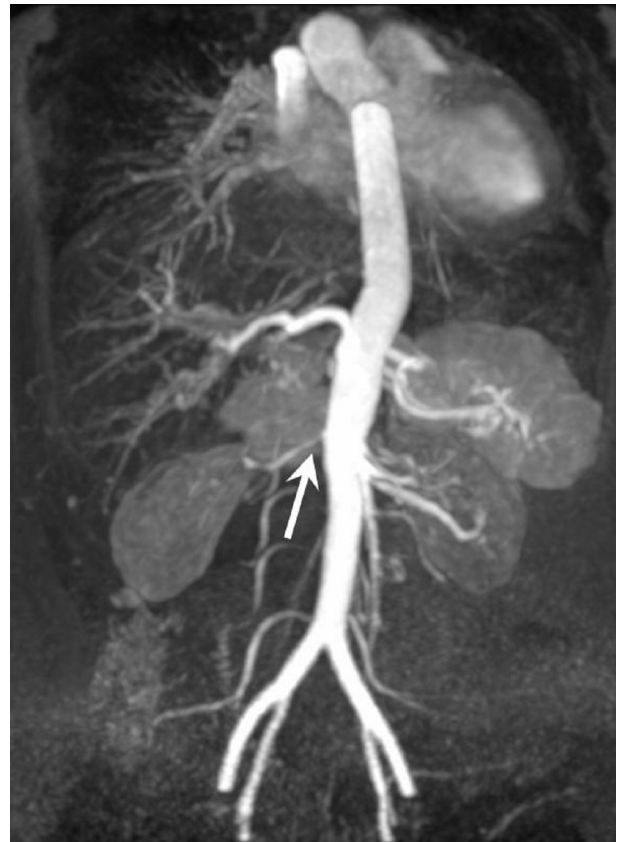


Fig.. 1. MR angiography showing luminal narrowing on the right proximal renal artery.

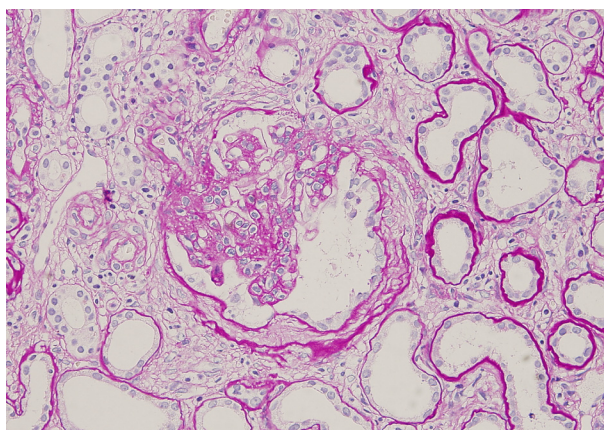


Fig. 2. Biopsy of the left kidney showing the glomerulus with segmental sclerosis and capsular adhesions (Periodic acid-Schiff stain; reduced by 50% from $\times 200$).

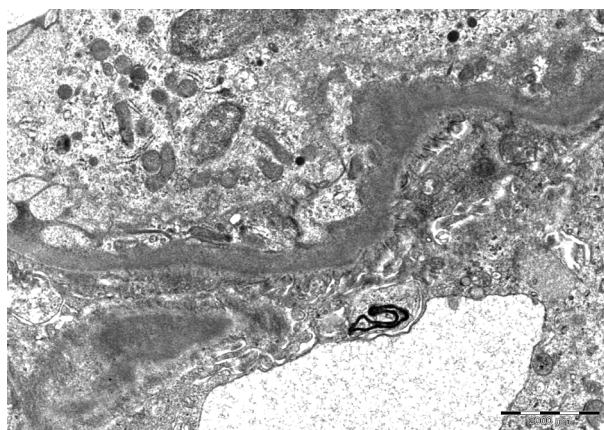


Fig. 3. Electron-photomicrograph showing effacement of the epithelial foot processes.

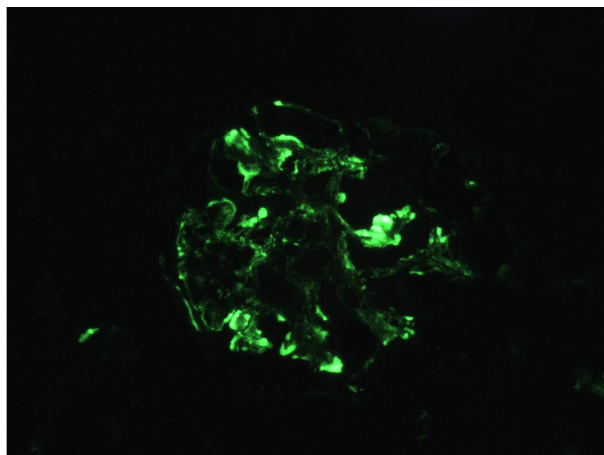


Fig. 4. Immunofluorescence-photomicrograph showing the granular IF deposition of C3, principally in mesangial regions.

mg/dL로 유지되고, 혈압도 수축기 130 mmHg, 이완기 70 mmHg로 유지되었다. 퇴원 3개월째 측정된 24시간 소변에서 단백 3,200 mg으로 감소한 상태로 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 신동맥 혈관 조영 자기공명영상에서 오른쪽 신동맥 기시부에서 58%의 협착을 보이고, 혈장 레닌활성도 및 알도스테론의 증가를 보인 환자로 다른 이차성 고혈압의 증거가 없어 신혈관성 고혈압으로 생각된다. 신동맥 협착의 원인으로 신동맥 혈관 조영 자기공명영상에서 협착 병변의 모양을 볼 때 섬유근 형성이상증 (fibromuscular dysplasia)이나, 혈전색전증 (thromboembolism)의 가능성은 떨어지며, 본 환자의 나이 및 과거력 상 당뇨, 고혈압, 흡연력, 특이 가족력이 없는 것을 고려할 때 동맥경화증 (atherosclerosis)에 의한 협착 가능성도 떨어진다고 생각되어, 특발성 (idiopathic) 신동맥 협착으로 생각된다.

고혈압이 오랜 기간 지속되는 경우 신장에서 세동맥 유리질증 (arteriolar hyalinosis) 및 사구체의 주름형성 (wrinkling) 같은 병리학적 변화, 즉 고혈압성 신경화증 (hypertensive nephrosclerosis)이 생길 수 있으며 이러한 경우 정도의 단백뇨가 동반될 수 있다⁵⁾. 하지만 신증후군 범위의 단백뇨를 보이는 경우는 드문 것으로 알려져 있다.

신장혈관 질환이 있는 경우에 국소분절사구체경화증이 발생하는 것은 현재 두 가지 가설이 있다. 첫째로 신장 동맥 협착이 있는 경우 협착된 부위로 허혈성 (ischemic) 변화가 유발되고 기능성 신장단위 (functioning nephron)가 감소하면서 혈액학적 변화로 인한 과여과 (hyperfiltration)에 의해 국소분절사구체경화증이 발생할 수 있다고 알려져 있다⁶⁾.

둘째로 Meyrier 등은 허혈 (ischemia) 자체가 국소분절사구체경화증을 유발할 수 있다고 하였다⁷⁾. Greenberg 등은 콜레스테롤 동맥 경화 혈전에 의한 신장 질환 (cholesterol atheroembolic renal disease)을 가진 24명의 환자를 검토한 결과 조직 검사 상 63%에서 국소분절사구체경화증이 관찰되었으며, 콜레스테롤 혈전에 의한 신장 조직의 변화는 콜레스테롤 혈전의 크기, 양, 유병기간과 직접적인 연관이 있었다⁸⁾. 이것은 물론 허혈을 받지 않은 부위의 과여과에 의해 국소분절사구체경화증이 생겼다고 주장할 수 있으나 동맥 경화가 있는 신동맥 협착 부위에서도 국소분절사구체경화증이 있었기 때문에 허혈 이외의 다른 기전으로 설명하기는 어려울

것이다. 또한 Gephardt 등이 27명의 국소분절사구체경화증 환자를 검토한 결과 50세 이상의 동맥경화에 의한 신질환과 신증후군 범위의 단백뇨를 가지고 있는 환자가 2명이 있었으며, 한 명은 신동맥 협착이 있는 신장 뿐 아니라 반대쪽 신장에서도 국소분절사구체경화증이 보고되었으며, 다른 한 명은 협착이 있는 신장에서만 국소분절사구체경화증이 보고되었다⁹⁾. 또한 Thadhani 등은 59명의 국소분절사구체경화증 환자를 검토한 결과 8명이 심한 신동맥 협착이 있었으며, 모두 신동맥협착이 있는 신장에서 국소분절사구체경화증이 있는 것으로 보고하였다¹⁰⁾.

즉, 국소분절사구체경화증의 병변은 신동맥 협착증이 있는 신장 뿐만 아니라 반대편의 병변이 없는 신장에서도 모두 관찰될 수 있으며, 신동맥 협착증이 있는 신장에서 보고되는 경우에는 만성적인 허혈 (chronic ischemia)로, 반대편 신장에서 보고되는 경우에는 과여과 (hyperfiltration)로 설명할 수 있다.

Alchi B 등이 보고한 증례에서는 신동맥 협착에 의한 악성고혈압으로 신장절제술을 시행한 협착 후 신장 (post-stenotic kidney)에서는 정상의 사구체를 보였으며, 수술 시 시행한 반대쪽 신장 조직 검사 상에서만 국소분절사구체경화증을 보여⁴⁾, 협착 후 신장에 허혈 자체나 국소적인 레닌-안지오텐신만으로 국소분절사구체경화증을 유발하기 어려우며 협착이 심한 것에 의해 과여과 (hyperfiltration)가 되지 않은 협착 신장에서는 국소사구체경화증이 발생하지 않았던 것으로 생각하였다. 즉, 협착이 아주 심한 경우에는 과여과가 발생하기 힘들어 국소분절사구체경화증이 발생하지 않을 수 있다는 것이다.

국소분절사구체경화증 발병에 레닌과 안지오텐신 자체도 중요한 인자로 생각되고 있다. 신동맥 협착에 의한 고혈압이 있는 96명의 환자에 대해 다변량 분석을 한 결과 요단백량과 관계된 변수는 레닌 농도와 신동맥 협착 반대 신장의 크기였다¹¹⁾. 신혈관 고혈압의 경우 안지오텐신 II는 신혈관 병변이 없는 편측 신장의 말세동맥 (efferent arteriole)을 수축 시키며, 사구체 내의 압력과 여과분율 (filtration fraction)을 증가시킨다. 직접적으로 혈관 내피 세포에 작용하여 혈관 내피 세포 간격을 넓히며, 사구체의 모세 혈관 투과성을 증가시킨다. 또한 쥐를 이용한 실험에서 혈관사이세포 (mesangial cell)에서 전환 성장 인자 베타 (transforming growth factor beta)를 유도 (induction)시켜 세포 외 간질 합성 (extracellular matrix synthesis)을 자극한다는 보고가 있으며¹²⁾, 안지오텐신을 주입한 결과 사구체경화증이 유도된 것

이 보고되었다¹³⁾.

치료로 Alkhunaizi 등²⁾은 신동맥 협착을 교정함으로써 단백뇨가 감소하였으며, Bhowmik D 등³⁾은 enalapril로 고혈압과 단백뇨를 치료하였으며, Alchi B 등⁴⁾은 신동맥 협착된 곳을 방사선적 중재술로 재관류 시키기 어렵고 약물 치료로도 효과가 없어 신동맥 협착이 있는 병변의 신장을 절제하였다.

신동맥 협착이 있을 경우 약물에 반응하지 않거나, 신장 기능의 저하가 진행 되는 경우 재관류 (revascularization)를 고려할 수 있으나¹⁴⁾, 본 환자에서는 내원 당시 이미 신부전이 진행되어 크레아티닌 수치가 높고 사구체여과율이 많이 감소한 상태였으며, 협착이 있는 쪽의 신장 크기가 감소되어 신동맥 협착 부위 교정을 위한 중재술을 시도하지 않았다.

본 환자는 이미 진행된 신부전 등으로 인하여 항고혈압제 투여 후 혈압 조절 이외에 단백뇨량이나 혈청 크레아티닌 수치에는 큰 변화가 없었으나, 신동맥 협착으로 인해 반대쪽 신장에 국소분절사구체경화증이 진행되기 이전에 내원했다면 신동맥 중재술을 시행하여 혈압 조절이나, 신기능의 보존을 기대할 수 있었을 것이다. 본 환자는 이미 만성 신부전 상태로 진행한 것으로 판단되었으며, 혈압조절 및 단백뇨 억제를 위하여 안지오텐신 II 수용체 길항제와 이뇨제가 투여되었고, 사구체여과율과 단백뇨 검사를 통하여 치료효과를 판정하기로 하였다.

Thadhani R 등은 59명의 국소분절사구체경화증 환자를 검토한 결과 24명이 50세 이상이었으며, 이 중에서 8명의 환자가 신장 혈관 질환이 있어 신증후군 범위의 단백뇨를 보이는 노인 환자에서 국소분절사구체경화증과 신장혈관질환이 같이 동반된다는 것이 간과되는 경우가 많음을 보고하였다¹⁰⁾. 실제로도 신증후군으로 내원한 환자에서 신장 동맥 협착이 있으면서 신장에서 조직 검사를 시행하여 국소분절사구체경화증으로 보고된 증례는 많지가 않으며¹⁻⁴⁾, 국내에는 아직 보고된 예가 없다.

본 증례는 신증후군 범위의 단백뇨 및 고혈압을 보이는 환자에 있어 신장혈관의 협착 유무를 확인하는 것이 필요하며, 과여과, 허혈, 레닌과 안지오텐신 등의 혈역학적 요소들 (hemodynamic factors)이 이차성 (secondary)국소분절사구체경화증 발병 기전 및 신장 질환 진행에 중요하게 작용하고 있다는 것을 보여 준다.

결론적으로 악성고혈압과 신증후군 범위의 단백뇨를 보이는 신부전 환자에 있어 신혈관 질환에 의한 국소분절사구체경화증의 가능성을 고려해야 하며, 신동맥 중재술이 불가능한

경우 혈압조절과 적절한 혈압조절과 레닌-안지오텐신 시스템의 억제 등의 내과적 치료가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Ubara Y, Hara S, Katori H, Yamada A, Morii H: Renovascular hypertension may cause nephrotic range proteinuria and focal glomerulosclerosis in contralateral kidney. *Clin Nephrol* 48:220-223, 1997
- 2) Alkhunaizi AM, Chapman A: Renal artery stenosis and unilateral focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 29:936-941, 1997
- 3) Bhowmik D, Dash SC, Jain D, Agarwal SK, Tiwari SC, Dinda AK: Renal artery stenosis and focal segmental glomerulosclerosis in the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant* 13:1562-1564, 1998
- 4) Alchi B, Shirasaki A, Narita I, Nishi S, Ueno M, Saeki T, Miyamura S, Gejyo F: Renovascular hypertension: a unique cause of unilateral focal segmental glomerulosclerosis. *Hypertens Res* 29:203-207, 2006
- 5) Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG: The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 25:207-221, 1995
- 6) Rennke HG, Klein PS: Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 13:443-456, 1989
- 7) Meyrier A, Hill GS, Simon P: Ischemic renal diseases: new insights into old entities. *Kidney Int* 54:2-13, 1998
- 8) Greenberg A, Bastacky SI, Iqbal A, Borochovitz D, Johnson JP: Focal segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol atheroembolism: clinicopathological correlations. *Am J Kidney Dis* 29:334-344, 1997
- 9) Gephardt GN, Tubbs RR, Novick AC, McMahon JT, Pohl MA: Renal artery stenosis, nephrotic-range proteinuria, and focal and segmental glomerulosclerosis. *Cleve Clin Q* 51:371-376, 1984
- 10) Thadhani R, Pascual M, Nickleleit V, Tolkoff-Rubin N, Colvin R: Preliminary description of focal segmental glomerulosclerosis in patients with renovascular disease. *Lancet* 347:231-233, 1996
- 11) Rossignol P, Chatellier G, Azizi M, Plouin PF: Proteinuria in renal artery occlusion is related to active renin concentration and contralateral kidney size. *J Hypertens* 20:139-144, 2002
- 12) Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA: Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 93:2431-2437, 1994
- 13) Miller PL, Rennke HG, Meyer TW: Glomerular hypertrophy accelerates hypertensive glomerular injury in rats. *Am J Physiol* 261:F459-465, 1991
- 14) Garovic VD, Textor SC: Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 112:1362-1374, 2005